УДК: 619:616.981.42

А.Л. Воробьев

(Восточно-Казахстанский государственный технический университет им. Д.Серикбаева Министерства образования и науки Республики Казахстан)

ЛИТИЧЕСКИЙ СПЕКТР ФАГОВ L-ФОРМ БРУЦЕЛЛ

Ключевые слова: бруцеллез, фаги, лизогенизация, литический спектр.

Происходящая трансформация возбудителей ряда инфекционных болезней усугубляется многообразием путей и способов их передачи, длительностью персистирования, переживанием и накоплением микробов во внешней среде. Инфекционные болезни все чаще протекают атипично, нередко в стертой, вяло текущей форме. Появление атипичных генераций возбудителей инфекционных процессов следует рассматривать как естественную и закономерную их реакцию на меняющиеся условия их обитания в соответствующих «биологических нишах»; при этом весомый вклад в процессы изменчивости вносят антропогенные, техногенные факторы и этиотропная терапия заболеваний. Представление о «нормальном» строении микробных клеток становится в значительной мере условным: его следует рассматривать в связи с конкретными условиями культивирования (онтогенеза) популяции и наличия эффектогенных факторов положительного или отрицательного (по отношению к микроорганизму) свойства (1).

В.Г. Ощепков и др. обнаружили, что R- и SR-формы за последние 12 лет в среднем составили 76% от количества всех выделенных культур. Среди R-форм имеются штаммы, обладающие высокой стабильностью, вирулентностью и способностью приживаться в организме животных на длительный срок. Вирулентные R-формы могут вызывать у стельных коров аборты при отсутствии положительных серологических реакций со стандартным бруцеллезным антигеном (2).

Разработка быстрых и высокоэффективных методов идентификации и определения таксономического статуса бактерий рода Brucella тесно связана с усовершенствованием методов диагностики. Существующая таксономия бруцелл основана на определении комплекса морфологических, биологических и биохимических свойств и признаков, обусловленных метаболизмом, генетическими особенностями, антигенной структурой возбудителя. Для идентификации и внутривидовой дифференциации значительно расширен спектр используемых фагов, что особенно важно для определения таксономического положения бруцелл (3, 4).

Одним из наиболее существенных свойств фагов является их специфичность действия, которая может быть настолько высокой, что позволяет дифференцировать отдельные штаммы бактерий и даже варианты одного и того же штамма. Благодаря значительной специфичности литического действия бактериофаги используют как чрезвычайно чувствительный тест для классификации микроорганизмов (5, 6).

Фаготипирование бактерий является методом диагностики более точным, быстрым, менее трудоемким и доступным для лабораторий любого уровня в сравнение с другими методами, используемыми для идентификации микроорганизмов. В настоящее время бактериофаги применяют для идентификации возбудителей различных инфекций – листериоза, бруцеллеза, сальмонеллеза, эшерихиоза, брюшного тифа, сибирской язвы, аэробной дизентерии, холеры и др. (7, 8).

Поскольку расширение схемы фаготипирования, включая диссоциированные штаммы, в огромной степени отвечает требованиям эффективной диагностики, делались попытки модифицировать предел хозяев существующих фагов (9).

Практическое и теоретическое значение имеют свойства селекционированных фагов – диапазон литического действия и специфичность. Чувствительность микроорганизмов к фагу определяется антигенной структурой. Установлена тесная корреляция между наличием у бактерий термоустойчивых антигенов и чувствительностью к бактериофагу. Мутации, в результате которых гладкая (S-форма) сменялась шероховатой (R-), сопровождалась утратой термоустойчивых антигенов и потерей чувствительности к фагу. Одновременно бактерии приобрели чувствительность к новой группе фагов, специфичных для шероховатых форм. Некоторые из микроорганизмов обладают способностью к реверсии (переход в S-форму). Они вновь становились чувствительными к фагам, специ-

фичным в отношении гладкой формы (10).

В 1955 году М.З.Попхадзе и Т.Г.Абашидзе выделили 4 расы бруцеллезных бактериофагов. Третья раса оказалась стойкой и стабильной, проявляя специфическое литическое действие в отношении культур B.abortus. Этот фаг получил название Тб. Принятие видовых критериев рода Brucella позволило сделать заключение, что все имеющиеся расы бактериофагов обладали сходными свойствами с фагом Тб, который был признан эталонным бруцеллезным бактериофагом (11, 12).

В настоящее время диапазон хозяев бруцеллезных фагов значительно расширился. В 1969 году K.Glowinsca из штамма B.suis выделила бактериофаг, получивший название Weybridge (Wb). Определение диапазона хозяев нового фага показало, что он лизирует культуры B.abortus, всех биоваров в S-форме и B.neotomae; не вызывает лизиса B.melitensis, B.canis и B.ovis. В 1975 году M.Corbel и E.Thomas сообщили о выделении бактериофагов Firense (Fi). Изучение спектра их литического действия показало, что он подобен таковому фага Wb, а от бактериофага Тб отличается более широким диапазоном хозяев (включая B.suis и B.neotomae). J.Duglas сообщил об изоляции из культуры B.melitensis, подвергшейся воздействию фага Wb, нового бактериофага Berkley (Bk). Выделенные фаги обладали способностью лизировать культуры бруцелл всех видов, находящихся в S-форме. Однако фаготипирование шероховатых вариантов бруцелл продолжало оставаться проблемой. В связи с этим была проведена модификация существующих фагов с использованием мутагенных факторов и в результате получили R-фаг, лизирующий измененные варианты бруцелл вида Abortus. В 1982 году из фекалий овец и коз изолировали фаги Izathagar (Iz) проявляющие активность в отношении S-форм B.abortus, B.suis 1 и 4 биоваров, B.neotomae. частично лизировали S-варианты B.melitensis и B.suis 2 и 3 биоваров и образовывали негативные колонии на R-культурах B.melitensis и B.suis. C.Rigby сообщил об изоляции бактериофага Nepsan (Np), который по своим свойствам подобен фагу Тб. Последние исследования, связанные с характеристикой ДНК бруцеллезных бактериофагов для объяснения механизма относительной специфичности с помощью сравнительного рестрикционного анализа ДНК бактериофагов Wb, Bk, R и Np показали идентичность их геномов, что не дает основания для разделения их на группы (9, 13, 14, 15, 16).

Литературные данные и собственные исследования позволили Р.Ж.Ищановой сделать вывод о том, что нет бруцеллезного фага, который полностью удовлетворяет принципам дифференциации. Все имеющиеся фаги относительно специфичны (17).

Изучение 62 рас бруцеллезных фагов, выделенных из различных объектов, свидетельствовало об отсутствии типоспецифичности. Попытки получить типовые фаги путем длительной адаптации их к определенному типу бруцелл не привела к желаемому результату. Невозможность использования фага для определения трех известных типов бруцелл находит свое объяснение в том, что общепринятая типизация основана на эпидемиологических данных, а не в различиях в строении микробных клеток. Есть основания полагать, что фаготипы не будут соответствовать общепринятой в настоящее время классификации бруцелл (18).

Включение в систему фаготипирования R-фагов для обнаружения диссоциированных штаммов бруцелл расширяет возможность метода и способствует более точной постановке диагноза. При изучении R-фагов получены результаты свидетельствующие, что все культуры B.abortus в S-форме лизируются фагом Тб, тогда как R-фаги лизировали лишь 6% из них. По мере того, как меняются свойства культур в сторону от S к R, чувствительность фага Тб уменьшается, а R-фагов увеличивается. Но характерно, что чужеродные виды бруцелл (B.melitensis и B.suis) в SR- и R- форме не лизировались R-фагами. У культур B.ovis фаголизис отмечался в 42,8% случаев. Интересно отметить, что в большинстве случаев у культур B.abortus в S-форме, но лизирующиеся R-фагами, впоследствии начинают появляются признаки диссоциации. Лизис интактных культур R-фагами, очевидно свидетельствует о их нестабильности или начале диссоциации (19, 20).

Таким образом, отсутствие поливалентных бруцеллезных фагов, способных лизировать как S-, так и R-формы, а также R-фага, активного в отношении диссоциированных вариантов бруцелл разных видов значительно затрудняет и снижает достоверность диагностики бруцеллеза.

В этой связи цель наших экспериментов – разработка способа лизогенизации, селекционное исследование и скрининг бруцеллезных фагов, более информатив-

ных в сравнении с известными и изучение возможности использования селекционированных фагов для идентификации бруцелл.

Материалы и методы

В качестве лизогенизирующего агента использовали традиционный индуктор L-трансформации – пенициллин, так как ранее нами было отмечено, что при пересевах культур бруцелл на питательных средах, содержащих указанный антибиотик, на газоне сплошного роста наблюдали негативные колонии, при этом бактериальная масса становилась слизистой и врастала в питательную среду. Такое же состояние бруцелл регистрировали после взаимодействия бруцелл со специфическим фагом. Для расшифровки этого феномена бруцеллы разных видов и степени изменчивости выращивали в жидкой питательной среде с последовательно увеличиваемыми концентрациями пенициллина от 10 до 3000 ЕД антибиотика в 1 $см^3$ среды до перехода бактерий в слизистое состояние (21).

Если при содержании в питательной среде 3000 ЕД/$см^3$ антибиотика бруцеллы не перешли в слизистое, то есть лизогенное состояние, концентрацию пенициллина продолжали увеличивать (3500, 4000, 4500, 5000 ЕД/$см^3$ и т.д.) до появления слизистой культуры. Затем лизогенные культуры инкубировали в питательном бульоне без антибиотика. Через 3-4 суток выращивания бульон с бруцеллами фильтровали через керамический фильтр. Каплю фильтрата наносили на газон с индикаторными штаммами бруцелл и через 2-3 суток выращивания в термостате (37^{o}С) регистрировали наличие негативных колоний фага.

В опытах использовали следующие штаммы: B.abortus 16/4, 82, 54, 960, 19, 544, 1, 68; B.melitensis 16M, 565, Rev-1, 305, H-12, 3, 372; B.suis 1330, 1000, 1024; B.ovis 10/2, 63/290; B.canis 1066. Из них к S-форме относятся: 54, 19, 544, 16M, 565, 1, 1330, 1000; R-: 16/4, 960, Rev-1, 68, H-12, 305, 3, 372, 1024, 10/2, 63/290, 1066 и SR-: 82.

Штаммы 544, 1330, 16M, 63/290 и 1066 – референтные; 16/4, 82, 19, H-12 и Rev-1 – вакцинные; 54, 960, 1, 68, 565, 305, 3, 372, 1000, 1024 и 10/2 – выделенные от сельскохозяйственных и диких животных и от человека.

Селекционное исследование выполняли методом естественного отбора негативных колоний фага, отличающихся по морфологии с последующим скринингом для выявления фагов с различным литическим спектром.

Скрининг осуществляли последовательным клонированием морфологически однотипных колоний фагов до получения однородной популяции. Сравнительную оценку морфологии негативных колоний проводили используя одну партию питательной среды и аналогичные условия культивирования.

Получение маточной расы вирулентных фагов, имеющих свойство стабильно лизировать бактерии без образования фагорезистентных форм и с широким спектром литического действия, проводили путем их пассирования на разных штаммах бруцелл с целью выявления фагов с высокой литической активностью и достаточно разнообразным диапазоном лизиса, а также для определения штамма бруцелл, наиболее подходящего для репродукции данного фага.

Результаты и обсуждение

Все используемые в опыте штаммы бруцелл в результате индуцирующего действия пенициллина перешли в лизогенное состояние. Процесс лизогенизации, то есть возникновение у бруцелл потенции к продукции фаговых корпускул, начал проявляться в питательной среде, содержащей не менее 500 ЕД пенициллина в одном $см^3$. Также установили, что литические спектры фагов, изолированных из одного штамма отличались в зависимости от концентрации пенициллина.

Состав первичных генераций селекционированных фагов был гетерогенным и представлен несколькими вариантами негативных колоний, появляющихся на газоне индикаторных культур.

Литическая активность выделенных фагов оказалась низкой, лизис отмечали в разведении фагов 10^{-2} и 10^{-3} или при нанесении на газон с бруцеллами неразведенного фага. При этом действие фага можно было наблюдать только на твердых питательных средах. Видимого лизиса в жидких питательных средах не регистрировали. Слабая литическая активность фагов в первой генерации и способность вызывать латентную инфекцию дает основание отнести индуцированные фаги к умеренным. Пассирование фагов на чувствительной культуре поднимало предельные титры до 10^{-6} – 10^{-8} и более.

При посеве взвеси фаг-бактерия на твердые питательные среды на газоне сплошного роста образовывались негативные колонии фагов. Появление негатив-

ных колоний отмечали через 12 часов инкубации, При этом колонии формировались не одновременно: после обнаружения первых колоний новые продолжали появляться на протяжении 24 часов.

По отличию в морфологии колоний все фаги разделили на 3 группы: 1 – точечные негативные колонии; 2 – негативные колонии величиной 1-2 мм без зоны неполного лизиса на краях; 3 – крупные негативные колонии величиной 2-3 мм с прозрачным центром и хорошо выраженной зоной неполного лизиса.

В дальнейшем полученные клоны бактериофагов пассировали на штаммах бруцелл разных видов и степени изменчивости. Исследованию подвергли 473 клона селекционированных фагов.

Как свидетельствуют полученные данные литический спектр индуцированных пенициллином фагов весьма обширен. Зарегистрированы фаги, способные лизировать клетки B.abortus, B.melitensis, B.suis. находящихся в S-форме, есть фаги лизирующие только диссоциированные варианты бруцелл, в том числе B.ovis и B.canis. Наблюдали поливалентные фаги, образующие негативные колонии на всех взятых в опыт штаммах бруцелл, разных видов и форм. Отмечены фаги, способные лизировать какой-либо один штамм бруцелл и не лизирующий другие.

Последующие исследования посвятили скринингу селекционированных фа-

Таблица

Сравнительный диапазон литической активности бруцеллезных фагов, индуцированных воздействием пенициллина

Вид бруцелл	№ штамма и форма	Лизогенные штаммы																	Контроль	
		10/2	54	10/2	H-12	10/2	10/2	1066	63/290	H-12	10/2	10/2	10/2	54	565	10/2	54	565		
		№ фага																		
		47	79	86	252	258	321	212	217	232	404	442	462	445	432	422	470	469	ТБ	IZ
Abortus	544, S	сл	сл	сл	сл	сл	сл	сл	сл	сл	сл		сл			сл		сл	сл	сл
	54, S	сл	сл	сл	сл	сл	сл	сл	сл	сл	сл		сл			сл		сл	сл	сл
	19,S	сл	сл	сл	сл	сл	сл	сл	сл	сл	сл		сл			сл		сл	сл	сл
	82, SR	сл	сл	сл	сл	л	сл	л	сл	сл	сл	л	сл	л		сл			сл	сл
	1, R			сл			сл				сл	сл		сл	сл	сл				
	96, R			сл			сл				сл	сл		сл	сл	сл				сл
	16/4, R		сл			сл				сл	сл		сл	сл	сл	сл				
Melitensis	68, R						сл				сл	сл		сл	сл	сл				
	16M, S	сл	сл	л	сл	сл	сл		сл	сл	сл					сл	сл	сл		
	565, S	сл	сл	л	сл	сл	сл		сл	сл	сл		сл		сл	сл				
	Rev-1, S	сл	сл	л	сл	сл	сл		сл	сл	сл		сл		сл	сл	сл			
	H-12, R			сл			сл				сл	сл	сл	сл	сл	сл		сл		
	305, R						сл				сл	сл		сл	сл	сл				
	3,R					сл	сл				сл	сл		сл	сл	сл				
	372, R					сл	сл				сл	сл		сл	сл	сл				
Suis	1330, S	сл		сл	сл		сл			сл	сл		сл			сл	сл		сл	сл
	1000, S	сл		сл			сл			сл	сл		сл			сл			сл	сл
	1024, R			сл			сл					л			л	сл				
Ovis	63/290, R	сл		сл		сл	сл				сл	сл		сл	сл	сл				
	10/2, R	сл		сл		сл	сл				сл	сл		сл	сл	сл				
Canis	1066, R			сл			сл					сл		сл	сл	сл				

сл - сливной лизис, л – лизис

гов. Главным критерием скрининга служил спектр литической активности. В результате выбрали 17 наиболее перспективных для дальнейшей работы штаммов фагов. При сравнительном изучении диапазона литического действия установили ряд характерных особенностей, которые отражены в табл.

Как видно из данных табл. селекционированные фаги имеют достаточно широкий литический спектр в отношении бруцелл разных видов и степени изменчивости. Наиболее активные фаги изолировали из лизогенных штаммов B.ovis 10/2 и B.abortus 54. Причем какой-либо закономерности в свойствах бруцелл, определяющих их повышенную лизогенность, выявить не смогли. Вероятно лизогенные бактерии зачастую обладают не одним, а несколькими профагами, то есть они полилизогенны.

Индуцированные воздействием пенициллина фаги лизировали все используемые в опыте штаммы бруцелл. Например, фаги 442 и 432 активны в отношении R-форм бруцелл; фаги 321 и 422 – поливалентные, то есть лизируют как S-, так и R-формы; фаги 47 и 232 образуют негативные колонии на S-вариантах B.abortus, B.suis и B.melitensis; остальные фаги способны лизировать отдельные штаммы бруцелл, находящиеся в типичном и диссоциированном состоянии.

Фаги Тб и Iz, используемые в качестве контроля, имели следующие показатели. Фаг Тб проявил литическую активность в отношении S-форм B.abortus и B.suis, а фаг Iz лизировал некоторые культуры B.abortus, B.suis и B.melitensis в S- и R-форме и не лизировал B.ovis и B.canis.

Выводы

1. Селекционированные фаги отличаются по литическому спектру от всех известных в настоящее время бруцеллезных фагов способностью лизиса бруцелл разных видов и степени изменчивости.

2. Использование данных фагов в лабораторной практике позволит идентифицировать эпизоотические культуры бруцелл, находящиеся в S- или R-форме, что весьма важно при индикации культур бактерий, изолированных от животных, подозреваемых в заболевании бруцеллезом, так как фаготест является достоверным и не требующим больших временных затрат методом.

РЕЗЮМЕ

Приведены результаты изучения литического спектра фагов, изолированных из L-форм бруцелл.

SUMMARY

Are given the results of studying the lytic spectrum of the phages, isolated from the L- forms of brucella.

Литература

1. Высоцкий В.В., Котлярова Г.А. Поли (гетероморфные) формы бактерий в инфекционной патологии // ЖМЭИ.- 1999.- № 2.- С.100-104.
2. Ощепков В.Г., Гордиенко Л.Н. Распространенность R и RS-форм Br. abortus на территории Сибири и Дальнего Востока и их свойства// Эпизоотология, диагностика и профилактика инфекционных и инвазионных болезней животных.- Новосибирск, 1988.- С. 36-40.
3. Corbel M., Morgan W. Proposal for minimal standarts for discriptnion of new species and biotipes of the genus Brucella // Inter. J. System Bact.- 1975.- № 25.- P. 83-89.
4 Косилов И.А., Ганишвили Т.Г., Блинкова Д.Л. Фагодиагностика бруцеллеза в связи с изменчивостью бактерий // Актуальные вопросы профилактики бруцеллеза и организаций медицинской помощи больным: тез. докл.- Москва, 1989.- С.126.
5. Золотухин С.Н., Васильев Д.А. Проблемы применения бактериофагов в ветеринарии // Вестник ветеринарии.- Оренбург,2002.- Вып. 5.- С.93-99.
6. Кольникова Т.И., Бакулов И.А., Котляров В.И. Перспективы применения листериозных бактериофагов //Вопросы ветеринарной бактериологии, микробиологии и эпизоотологии.- Покров, 1992.- С.211-212.
7. Кольникова Т.И., Бакулов И.А., Котляров В.М. Фаготипирование бактерий// Ветеринария.- 1990.- № 6.- С. 31-32.
8. Крылова М.Д. Фаготипирование бактерий.- М.: Медицина,1963.- 200 с.
9. Таран И.Ф., Запина В.М., Лямкин Г.И. Сравнительное изучение бруцеллезных бактериофагов Тб, Wb, Fi, Bk_2 и R на различные виды рода Brucella // ЖМЭЙ.- 1983.- № 2.- С.48-51.
10. Ганюшин В.Я. Бактериофаги сальмонелл и их применение в ветеринарии.- Ульяновск, 1988.- 84 с.
11. Островская Н.Н. К характеристике бруцеллезного фага ТБ // ЖМЭИ.-1999.- № 6.-С.70-78.
12. Report Joint FAO/WHO Expert Comimtle on Bructllosis, Fifth Report.- WHO.- Techn. Rept. Ser., 1970.
13. Ляпустина Л.В., Лямкин Г.И., Таран И.Ф. История открытия и изучение бруцеллезных бактериофагов // ЖМЭИ.- 1999.- № 6.- С. 123-124.
14. Corbel M. Isolation and propertis of a phage lytic for nonsmooth Bructlla organisms // J.Biol. Stand.- 1979.- № 4.- P. 343-360.
15. Rigby C., Cerqueira-Canipos M. et al. Propertis and partial genetic characterization of Nepcan phage of Brucella species // Canad. J. Veter. Res.- 1989.- № 3.- P.319-325.
16. Morris M., Corbel M., Phillip J. Characterization of three phages lytic for Bructlla species // J. Gen. Virol.- 1973.- V. 20.- P. 63-74.
17. Ищанова Р.Ж. Изучение действия бактериофагов различного происхождения на культуры бруцелл // Тр. ин-та краевой патологии МЗ КазССР.- 1970.- Т.20.- С.47-55.
18. Дрожевкина М.С. О типоспецифичности бруцеллезных фагов // Тр.Ростов-на-Дону научно-исследов. противочумн. ин-та.- 1959.- Т. 16.- С.109-116.

19. Morgan W., Corbel M. Recommendation for the description of species and biotype genus Brucella // Devolop. Biol. Stand.- 1986.- V. 31.- P. 27-37.
20. Косилов И.А. Бруцеллез сельскохозяйственных животных.- Новосибирск, 1992.- 260 с.
21. Предпатент 14203. Казахстан. Способ лизогенизации бактерий / А.Л. Воробьев и др.; опубл. 15.04.2004, бюл. № 4.

Контактная информации об авторах для переписки
А.Л. Воробьев - 070010, Казахстан, Восточно-Казахстанская область, г. Усть-Каменогорск, ул. Севастопольская – 16/1, кв. 43. Тел. 87232238331. vorobyovalex@mail.ru.

УДК: 619:616

П. Горбачева, В.В.Макаров
(Российский университет дружбы народов)

РЕКОМБИНАНТНАЯ АНТИРАБИЧЕСКАЯ ВАКЦИНА ДЛЯ ОРАЛЬНОЙ ИММУНИЗАЦИИ ЛИСИЦ

Ключевые слова: бешенство, оральная вакцинация лисиц, рекомбинантные вакцины.

В прошлом обычные методы контроля бешенства лисиц, такие как интенсивный отстрел, бесконтрольная депопуляция, использование антифертильных препаратов были направлены на разрушение естественного цикла инфекции среди лис за счет уменьшая плотности их населения. Фактически все эти методы были неспособны к сокращению и поддержанию популяции лис ниже требуемого уровня. Оральная вакцинация лисиц против бешенства, которая разработана более 25 лет назад, предложила новую перспективу в контроле бешенства в дикой природе (1, 4).

Бешенство лисиц занимает особое место, поскольку именно эти животные являются основным резервуаром вируса бешенства в природе и основными распространителями инфекции на новые территории с вовлечением в эпизоотический процесс животных других видов. Оральная вакцинация позволяет достичь поставленной цели без депопуляции (2, 4).

Оральная вакцинация красных лисиц (в Европе), а также полосатого скунса и енота (в США) потребовала изменить существующие антирабические живые вирусные вакцины, используемые для парентеральной вакцинации домашних и сельскохозяйственных животных. В области производства и применения антирабических вакцин в последние годы достигнуты значительные успехи. На смену мозговым и авианизированным препаратам пришли культуральные вакцины, которые широко применяются как для парентеральной, так и для оральной иммунизации животных. С помощью инактивированных культуральных вакцин проведены успешные кампании по ликвидации очагов бешенства во многих странах мира. Использование живых пероральных вакцин позволило снизить уровень заболеваемости среди диких плотоядных. Тем не менее, необходимость разработки новых вакцин обусловлена как решением проблемы борьбы с бешенством, так и повышением требований к безвредности и чистоте препаратов.

Успехи в области клонирования и экспрессии генов привели к созданию многих уникальных рекомбинантных вакцин против бешенства, которые подвергались испытаниям с целью определения возможности их использования для иммунизации плотоядных животных. Были получены хорошие результаты при использовании различных векторных систем (бакуло-, адено-, поксвирусы), экспрессирующих протективный гликопротеин вируса бешенства (4).

Рекомбинантные вакцины являются более эффективными в отношении элиминации заболевания, чем цельновирионные препараты. Они просты и дешевы в производстве, устойчивы во внешней среде и не обладают патогенностью для мышевидных грызунов, индуцируют у плотоядных более выраженный и продолжительный иммунный ответ.

Преимуществами этих препаратов является стабильность, высокая степень чистоты, отсутствие контаминации посторонними агентами и индуцирование у животных системного и местного иммуните-